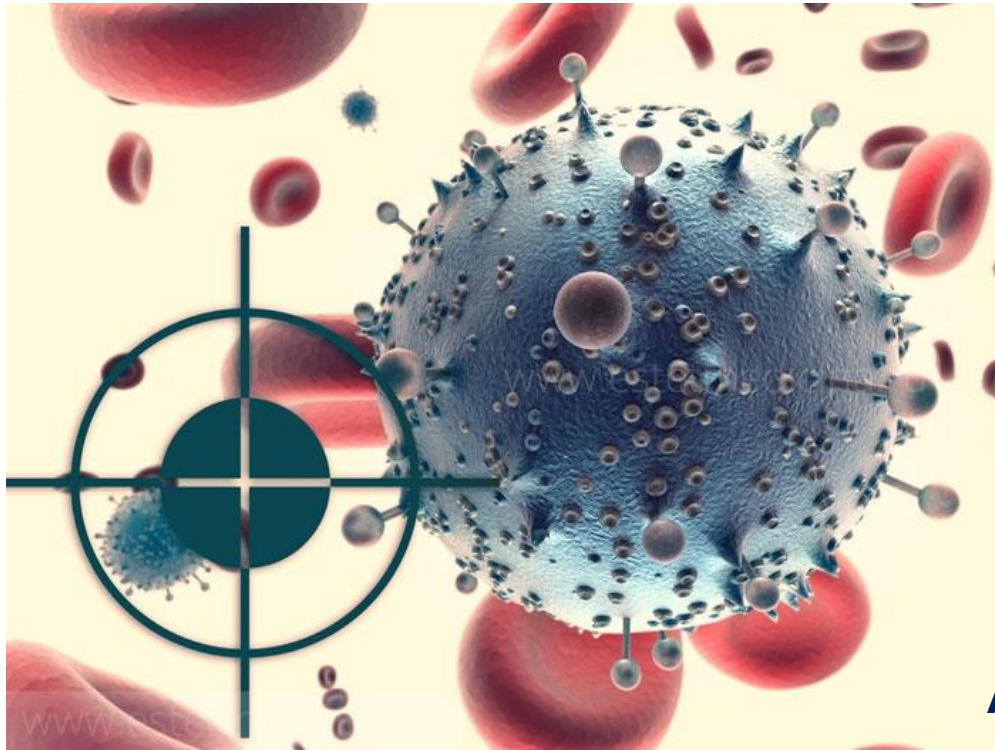


Классификация и принцип действия химиопрепаратов. Принцип действия лучевой и таргетной терапии, радиочастотной абляции.



Выполнила: студентка 4 курса
лечебного факультета
Алексеева Мария Евгеньевна

Лекарственная терапия

- применение с лечебной целью лекарственных препаратов, которые замедляют развитие опухолевых клеток или необратимо повреждают их.

Принципы химиотерапии:

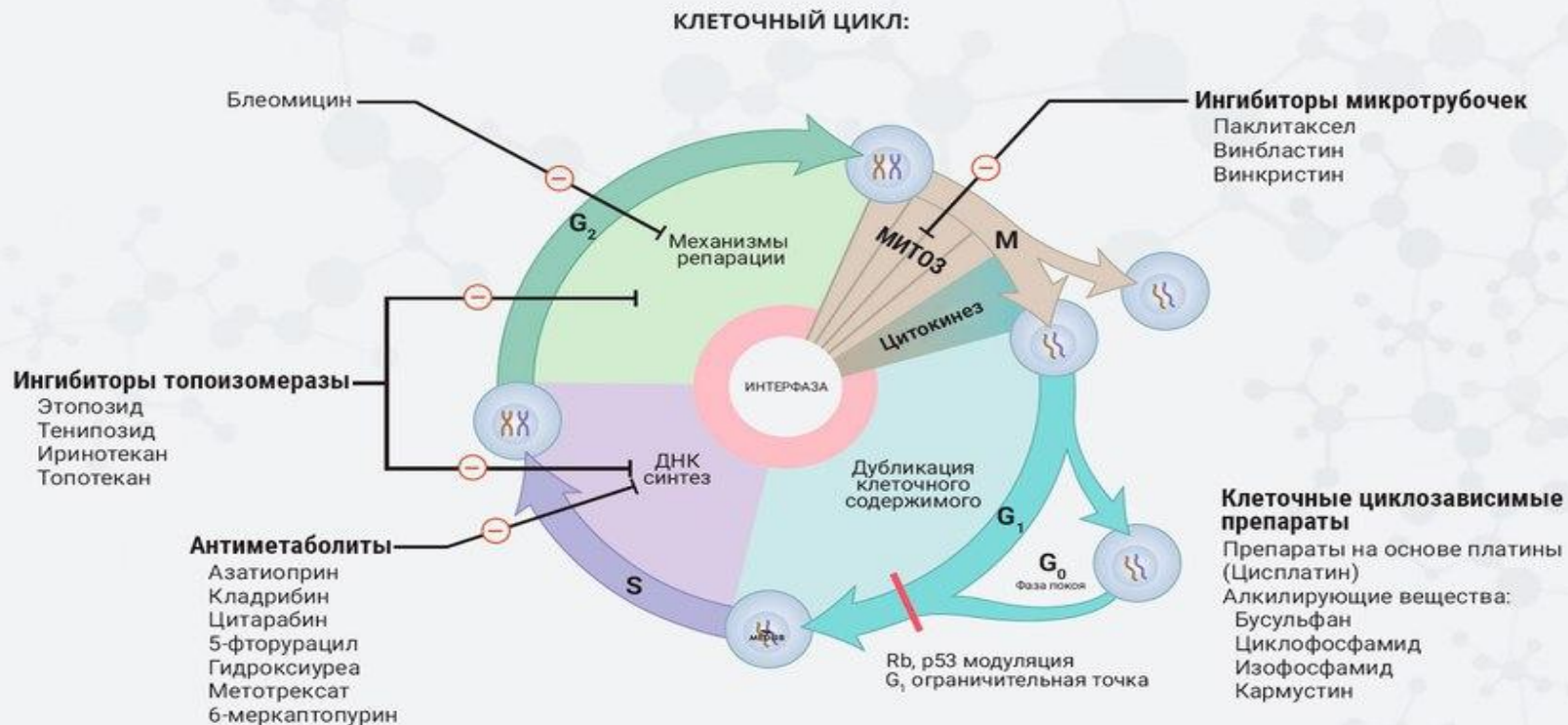
- *выбор активных при данной опухоли препаратов;*
- *назначение адекватных доз препаратов и соблюдение режимов их введения;*
- *коррекция доз и режимов введения препаратов с учётом индивидуальных клинических ситуаций*

Классификация противоопухолевых препаратов

1. Алкилирующие агенты
2. Антиметаболиты
3. Противоопухолевые антибиотики
4. Препараты растительного и животного происхождения
5. Ферменты
6. Гормоны и антигормоны
7. Таргентные препараты
8. Модификаторы биологических реакций
9. Остемодифицирующие препараты

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Перевод материала из First Aid USMLE Step 1 (2017 ed)



ОСНОВНЫЕ ОБЪЕКТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ:

Синтез нуклеотида → ДНК → РНК → Белок → Клеточное деление



Метотрексат, 5-ФУ:
↓ синтез тимидина

6-меркаптопурин:
↓ "de novo" пуриновый синтез

Гидроксиуреа:
ингибирует рибонуклеотид редуктазу



Алкилирующие и платиновые:
поперечные связи ДНК

Блеомицин:
разрыв цепей ДНК

Дактиномицин, Доксорубин:
ДНК-интеркаляторы

Этопозид/Тенипозид:
ингибируют топоизомеразу II

Иринотекан/Топотекан:
ингибируют топоизомеразу I



Винкаалкалоиды:
ингибируют формирование микротрубочек

Паклитаксел:
ингибирует разборку микротрубочек

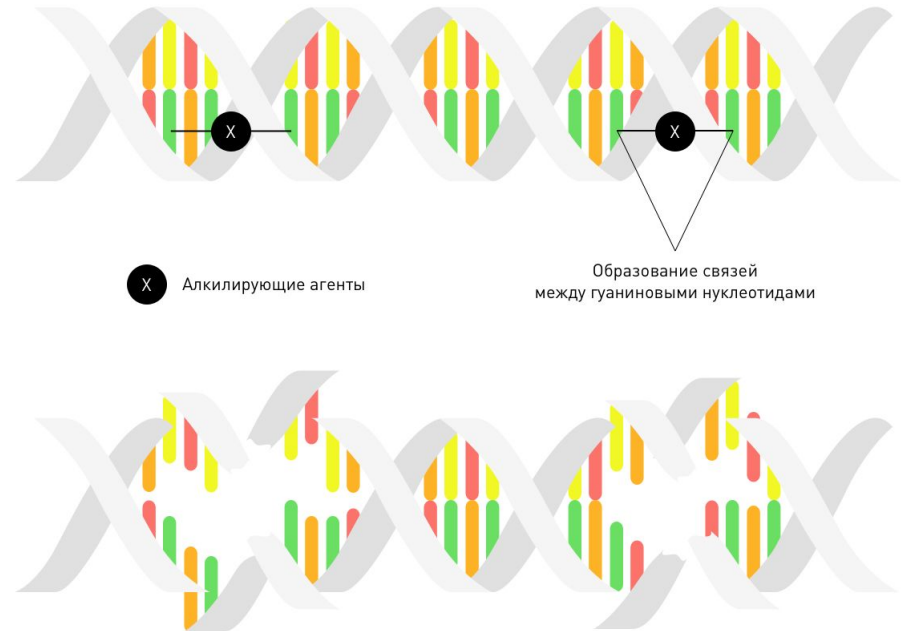
I. АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

- вещества различной химической структуры

Механизм действия:

- разрушают или уничтожают злокачественные клетки при помощи алкилирования гуаниновых оснований обеих цепочек двуспиральной молекулы ДНК

Действие алкилирующих агентов на ДНК

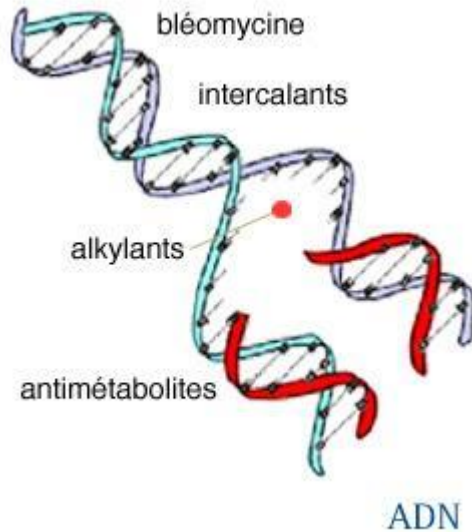


Классификация алкилирующих агентов:

- Хлорэтиламины (мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцид, циклофосфамид, ифосфамид, сарколизин, допан)
- Производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин, лизомустин, араноза)
- Этиленимины (тиофосфамид, имифос, фотрин, гексаматилмеламин)
- Эфиры дисульфоновых кислот (бусульфан)
- Комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин)
- Триазины (дакарбазин, прокарбазин)

II. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

-аналоги веществ, обеспечивающих нормальные биохимические реакции в клетке

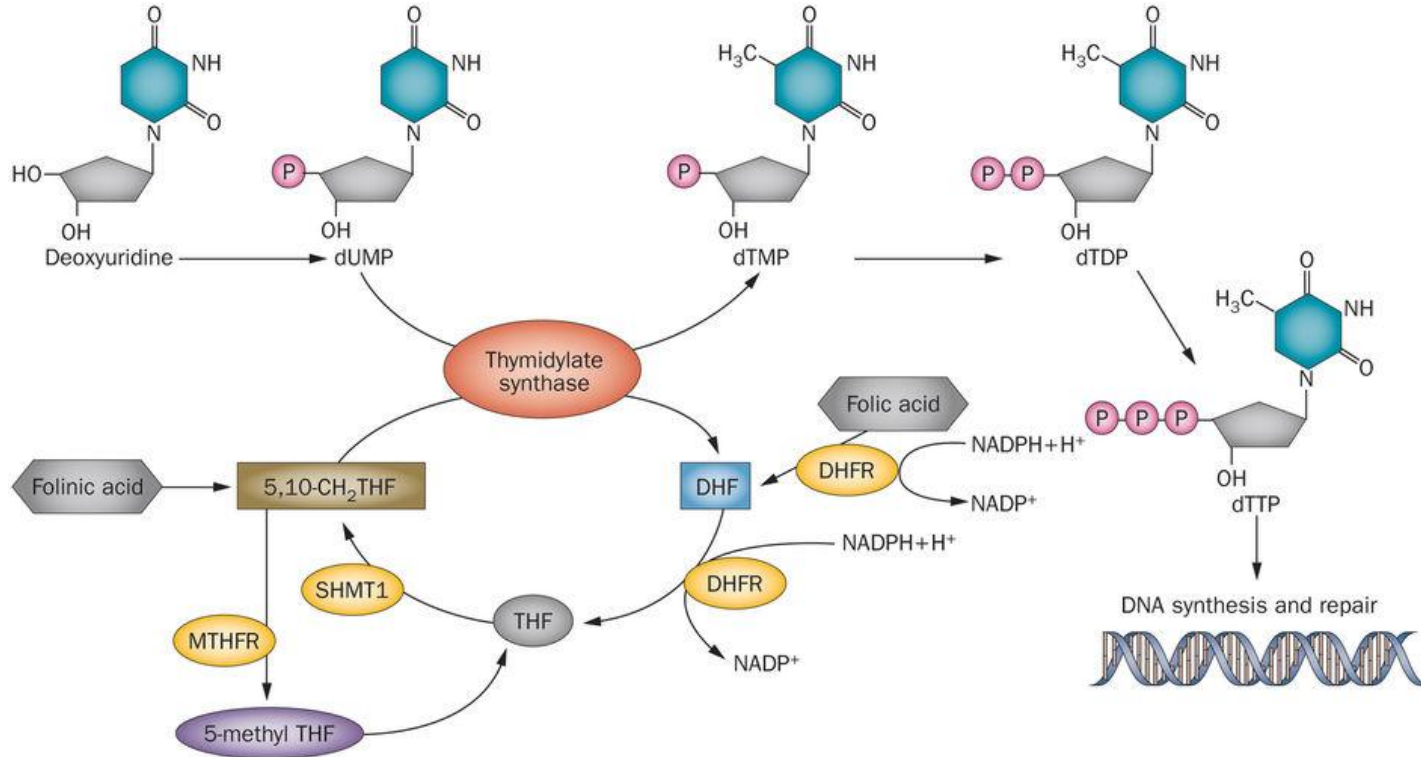


Механизм действия:

- Вступают в конкурентные отношения с нормальными метаболитами и блокируют обменные процессы в клетках, что приводит к нарушению передачи генетической информации и пролиферации клеток.

Репликация и репарация ДНК в норме.

Биохимические вещества, обеспечивающие эти процессы.



Классификация антиметаболитов:

- Антифолаты – метотрексат (наиболее часто используют при опухолях шеи и головы, также при хорионэпителиоме и раке молочной железы)
- Ингибиторы тимидилатсинтетазы – ралтитрексид
- Фторпиримидины – 5-фторурацил, тегафур, фторфуран (применяются при неоперабельных формах рака желудка и кишечника)
- Аналоги цитидина – цитарабин, гемцитабин
- Антагонисты пуринов - меркаптопурин
- Ингибиторы рибонуклеозиддифосфатредуктазы - гидроксимочевина

III. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Оказывают иммунодепрессивное и антибактериальное действие, но не применяются в качестве антимикробных средств

Механизм действия:

- 1) Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот путем нарушения вторичной спирализации ДНК
- 2) Связывание с липидами клеточных мембран и изменение транспорта ионов

Классификация противоопухолевых антибиотиков:

- **Антрациклины** – наиболее эффективны (карминомицин, доксимицин, идарубин, валрубин, даунорубицин)
- **Флеомицины** (блеомицин, блеомицитин, пепломицин)
Блеомицин = смесь различных гликопептидов, часто применяется для комбинированного лечения тестикулярных видов рака
- Производные ауреловой кислоты (**оливомицин, пликамицин**)
- Прочие антибиотики (**брунеомицин, митомицин**) действуют аналогично алкилирующим агентам
- **Актиномицины** синтезируются актиномицетами (дактиномицин)

IV. ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1) Микротрубочковые ингибиторы

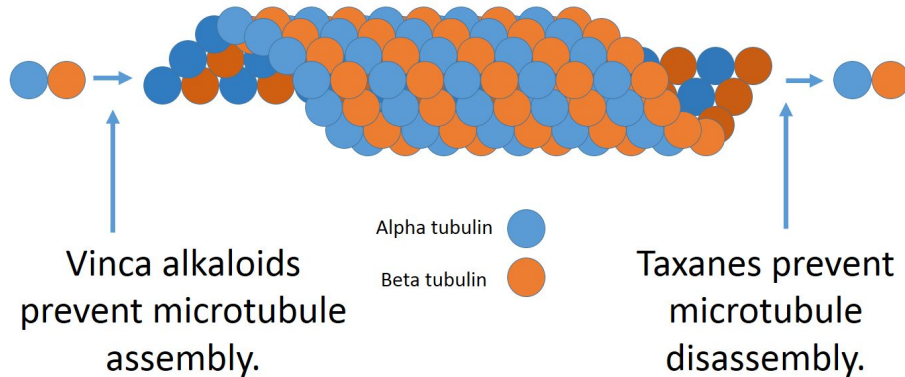
- **Винкаалколоиды**, содержащиеся в растениях барвинок розовый (винбластин, винкристин, эрибулин)
- **Таксаны**, синтезируемые из европейского тисса (паклитаксен, иксабепилон)



vs

Механизм действия винкаалкалоидов – денатурация белка тубулина (с последующей деполяризацией)

Механизм действия таксанов – стимуляция полимеризации клеточного тубулина и сдвиг равновесия в сторону образования дефектных трубочек



2) Ингибиторы топоизомераз ДНК

Ингибиторы
топоизомеразы I

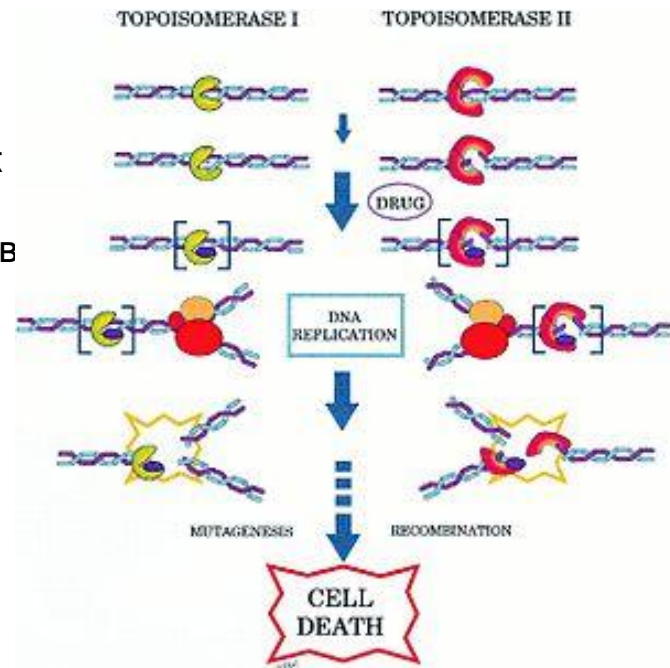
Топотекан
Иринотекан

Препятствуют
респирализации и
репликации ДНК.
+антихолинэстеразная
активность

Ингибиторы
топоизомеразы II

Этопозид
Тенипозид

Тормозят вступление клеток
в митоз (в фазе С2)/
лизируют клетки, входящие в
МИТОЗ



V. ФЕРМЕНТЫ

- Пр.: L-аспарагиназа, протеазы

Современная стратегия энзимотерапии в отношении новообразований построена с учетом разной чувствительности нормальных клеток и клеток опухоли к **эссенциальным факторам роста**. К факторам, стимулирующим рост, относятся пищевые факторы и ряд «заменяемых» веществ (заменяемых аминокислот), к недостатку которых клетки новообразований оказываются более чувствительными, чем нормальные.

«+»

-быстрое снижение объема и
размеров опухоли
(уменьшение болевых патологий)

VI. ГОРМОНЫ И АНТИГОРМОНЫ

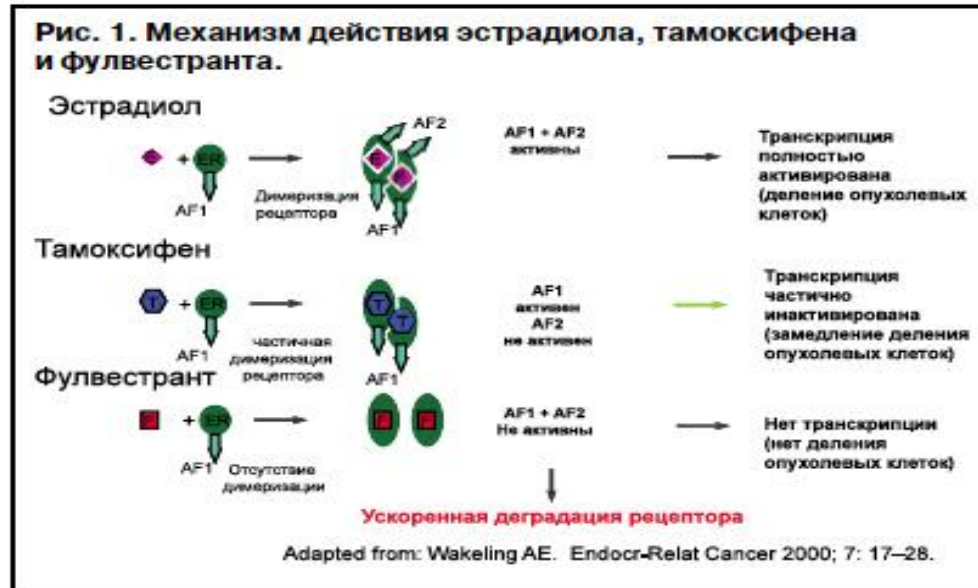
- **Злокачественные опухоли** могут развиваться непосредственно **в эндокринных органах**.
- В некоторых органах и тканях, не обладающих эндокринной секрецией, имеются **гормональные рецепторы** (в молочной железе, яичниках, матке, предстательной железе)
- Известен факт **эктопического гормонообразования** — продукции гормоноподобных веществ в опухолевой ткани органов, нормальные клетки которых не являются эндокринными.

Механизм действия:

- 1) снижение уровня гормонов, стимулирующих рост опухоли
- 2) блокирование стимулирующего действия гормонов на клетки опухоли (воздействие на клетки-мишени);
- 3) повышение чувствительности клеток опухоли к цитостатикам и использование гормонов в качестве носителей ХП.

Классификация гормонов:

- **Андрогены** (тестостерона пропионат, метилтестостерон)
- **Эстрогены и их производные** (этинилэстрадиол, синэстрол)
- **Антиэстрогены:** SERM – тамоксифен, торемифен; SERD – фулвестрант
- **Антиандрогены:** гозерелин, трипторелин, бусерелин,

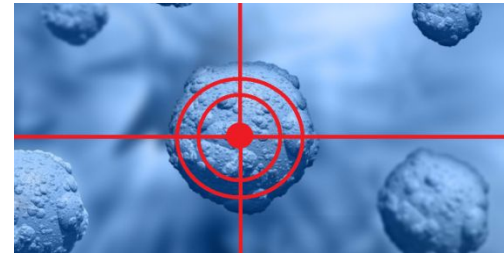
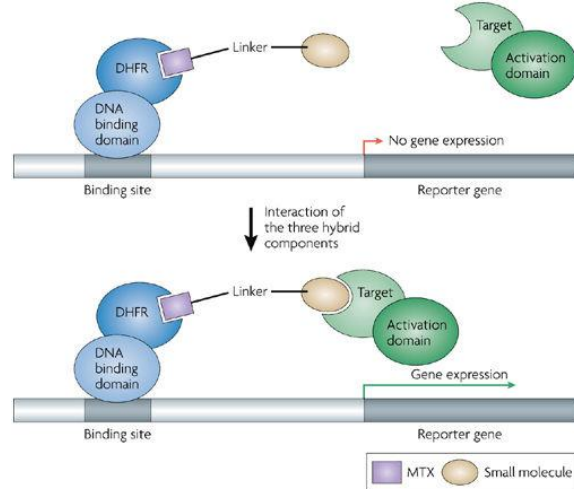


Классификация гормонов:

- **Кортикостероиды** (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон)
- **Ингибиторы ароматазы:**
Нестероидные - летрозол, анастрозол, аминоглутетимид; стероидные -
экземестан
- **Аналоги соматостатина** (октреотид)
- **Супрессоры коры надпочечников** (митотан)
- **Гормоны щитовидной железы** (левотироксин)
- **Гормоноцитостатики** (экстрамустин, преднимустин)

VII. ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Назначение таргетной терапии зависит от наличия специфических рецепторов в самих опухолевых клетках. Наличие этих рецепторов определяется иммуногистохимическим анализом либо FISH — исследованием биоптата.



«+»

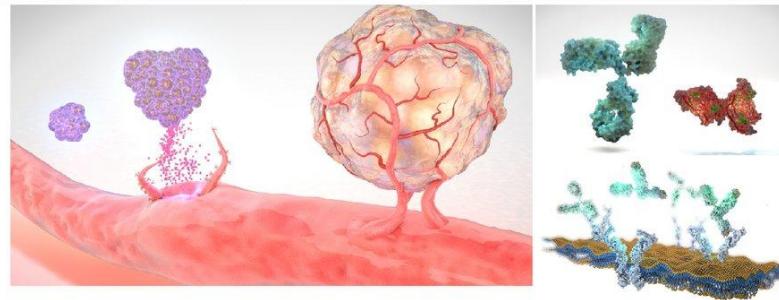
- высокая специфичность
- избирательность лекарственного препарата на клетки мишени
- минимальное влияние на организм.

Классификация таргетных препаратов (с учетом механизма действия):

- **Моноклональные антитела:**
 - **HER2** трастузумаб, пертузумаб
 - **EGFR** цетуксимаб
 - **VEGF** бевацизумаб
 - **CD52** алемтузумаб
 - **CD20** ритуксимаб, офатумумаб, ибритумомаб
 - **PD-1** пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб

Механизм действия Бевацизумаб угнетение VEGF – эндотелиального фактора роста сосудов

Связывается с VEGF и предотвращает взаимодействие VEGF с его рецепторами (Flt-1 и KDR) на поверхности эндотелиальных клеток.



- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — эндотелиальный фактор роста сосудов
- VEGF — важный фактор, регулирующий неоангиогенез в опухоли
- VEGF имеет два рецептора-тирозинкиназы VEGFR-1 и VEGFR-2

Классификация таргетных препаратов (с учетом механизма действия):

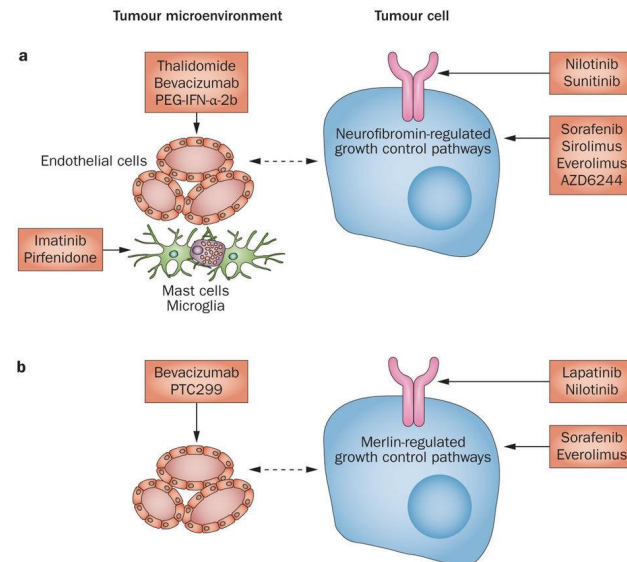
- **Низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ:**

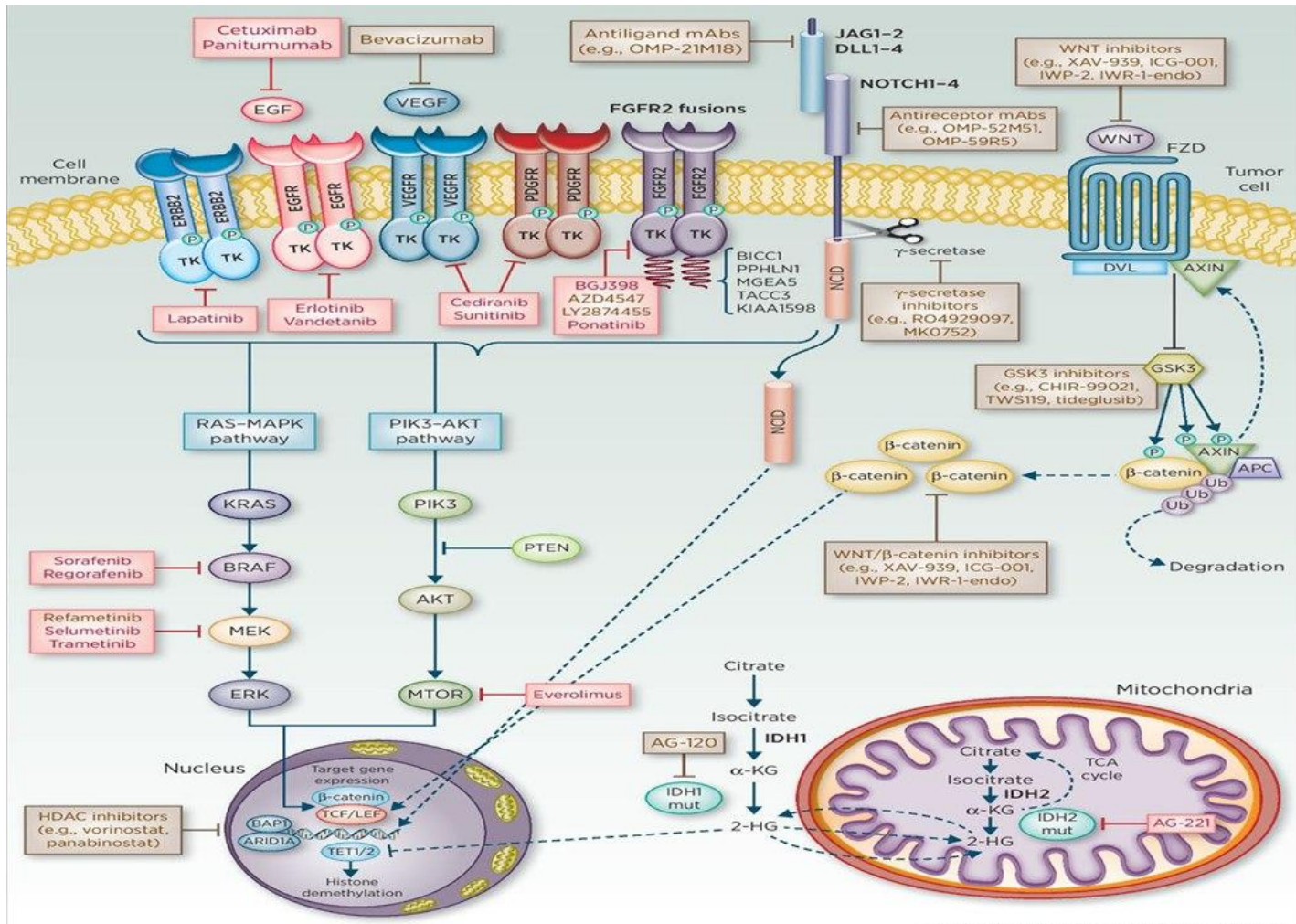
Селективные

- EGFR эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб
- ALK кризотиниб, церитиниб
- BCR-ABL иматиниб, дазатиниб, нилотиниб
- VEGFR акситиниб, вандетаниб
- mTOR эверолимус, темсиролимус
- BRAF дабрафениб, вемурафениб
- SMO висмодегиб
- PARP олапариб, рукапариб, нирапариб

Мультикиназные (пан-ингибиторы)

- сорафениб, сунитиниб, пазопаниб,
- регорафениб, кабозантиниб, ленватиниб

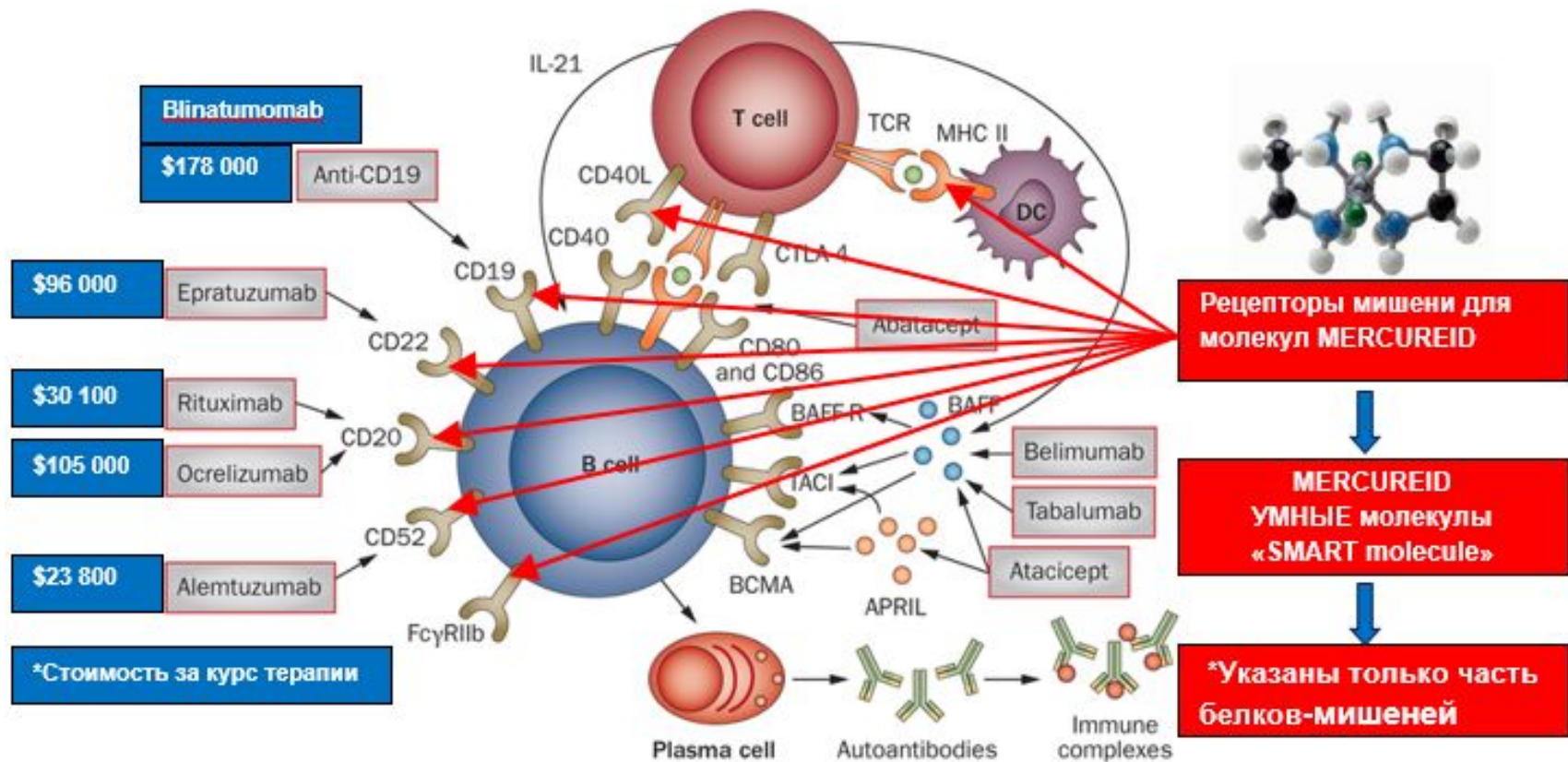




Классификация таргетных препаратов

(с учетом механизма действия):

- **Ингибиторы протеасом** бортезомиб, карфилзомиб
- **Ингибиторы рецепторов ретиноидов** третиноин
- **Антисмысловые нуклеотиды** облимерсен



VIII. МОДИФИКАТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Основные биологические эффекты —

- модуляция иммунных реакций
- антипролиферативная активность (замедление клеточного цикла и переход в фазу покоя)
- регуляция дифференцировки опухолевых клеток (контроль за пролиферацией)
- ингибирование онкогенов
- биомодуляция цитостатиков
- ингибирование ангиогенеза

Классификация

модификаторов биологических реакций:

- **Цитокины:**

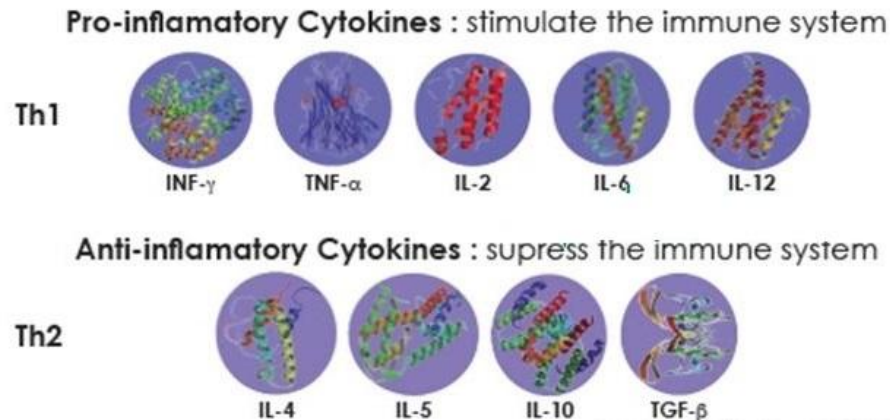
- Интерфероны (ИФН- α , ИФН- γ)
- Интерлейкины (ИЛ-2)

- **Колониестимулир. факторы:**

- филграстим,
- ленограстим,
- тромбопоэтин

- **Таргетные иммуномодуляторы:** талидомид, леналидомид

- **Неспецифические иммуномодуляторы:** БЦЖ, иммунофан, рибомунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, миелопид, левамизол, ликолипид, галавит



IX. ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Бисфосфонаты
- Моноклональное антитело против RANKL

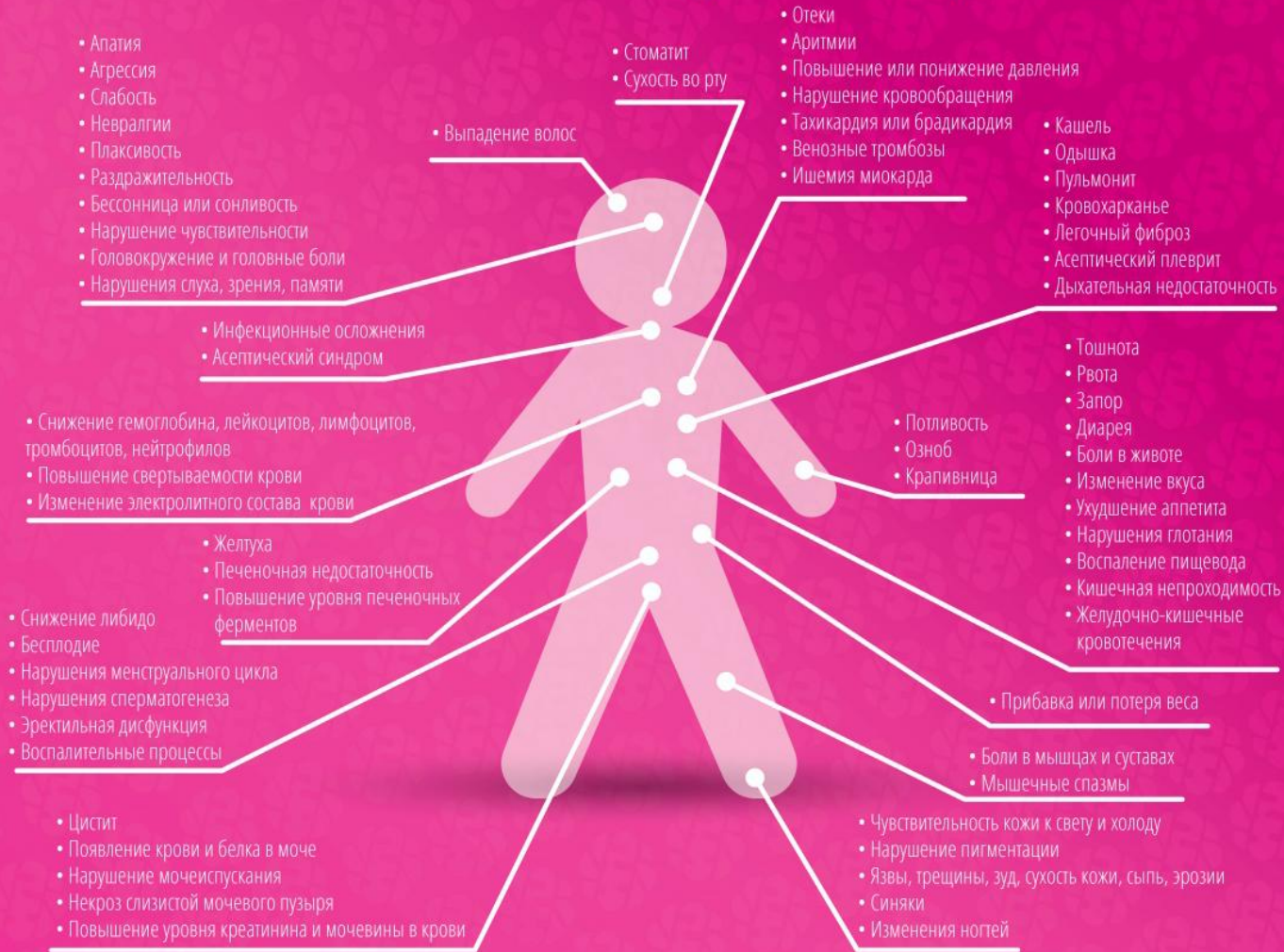
Механизм действия: связывание и ингибирование RANK-лиганда, что тормозит созревание остеокластов

- 1) Только при наличии костных метастазов, подтвержденных на КТ/МРТ
- 2) Терапия начинается сразу же при выявлении метастазов (даже при отсутствии клинических признаков)
- 3) НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать у пациентов с метастазами в других органах при отсутствии метастазов в кости

Общие побочные эффекты химиотерапии:

- Потенциально необратимая кумулятивная дозозависимая КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ
 - АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК
 - РЕСПИРАТОРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
 - ЛИХОРАДКА
- МИЕЛОСУПРЕССИЯ (вплоть до развития апластической анемии)
 - ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ
 - ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
 - АЛОПЕЦИЯ
 - ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Возможные побочные эффекты химиотерапии



К абсолютным противопоказаниям к назначению лекарственной терапии относят:

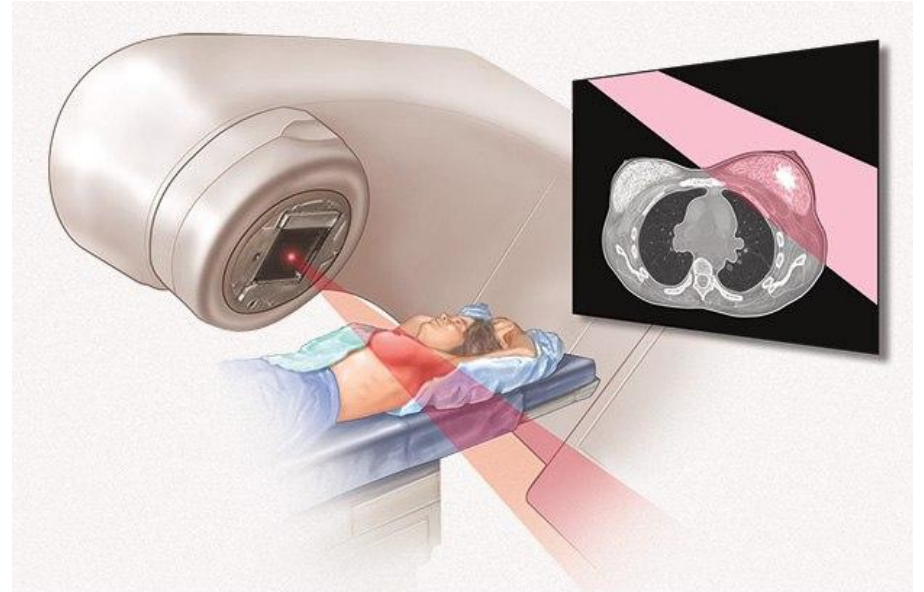
- тяжёлое общее состояние больного;
- угнетение кроветворения;
- гнойные процессы и распад опухоли;
- инфекционные заболевания;
- кровохарканье;
- инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- выраженная сердечно-сосудистая недостаточность;
- тяжёлое нарушение функции печени и почек;
- тяжёлый сахарный диабет.

Принцип действия лучевой терапии

- Радикальное лечение предусматривает полное уничтожение, как первичного очага опухоли, так и возможных метастазов.
- Паллиативное лечение преследует цель задержать рост и развитие опухоли, продлить жизнь больному.
- Симптоматическое лечение назначается, чтобы снять какие либо тяжелые проявления опухолевого роста, например, сдавливание опухолью прилежащих органов с развитием тяжелых функциональных расстройств.

- В технике лучевой терапии используются два основных технических подхода:
 - **Телетерапия** (tele = дальний) подразумевает, что лечение проводится на расстоянии, с помощью того или иного аппарата.
 - **Брахитерапия** (brachy = короткий) проводится, когда источник радиации помещается рядом или внутрь облучаемого объекта. При этом источник может оставаться в ткани (как, например, золото-198 или йод-125) или должен быть удален (цезий-137, иридий-192, кобальт-60).

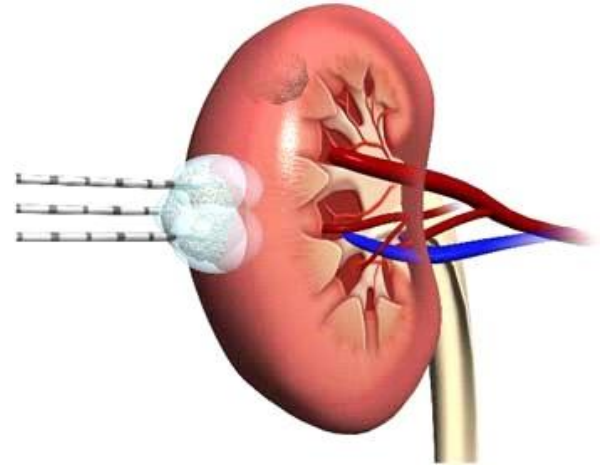
Применение лучевой терапии



Принцип действия радиочастотной терапии

- **Абляция** – это методика прямого направленного разрушения ткани, которое достигается путем термического либо химического/электрохимического воздействия

Наиболее применяемый сегодня метод - **радиочастотная деструкция**. Эта технология подразумевает введение специального атравматичного электрода в опухоль и воздействие на последнюю током частотой 450-500 кГц. В результате опухолевая ткань разогревается до температуры (60-90°C), при которой происходят необратимые изменения в клетках. Опухолевая масса некротизируется.



Современные РЧ системы дают возможность получать область некроза до 7 см в диаметре в ходе одной аппликации.

Список литературы:

- Фармакология, под редакцией Ю.Ф.Крылова и В.М.Бобырева. – Москва, 1999
- Биологическая фармакология. Учебное пособие под редакцией П.В.Сергеева, Н.Л.Шимановского – Москва, ООО «Медицинское информационное агентство», 2010
- Онкология, под редакцией акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – Москва, изд. «ГЭОТАР-МЕДИА», 2007
- Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов с метастазами в кости злокачественных опухолей – Ассоциация онкологов России - Москва, 2014
- Лекции проф.Бекмана, МГУ, 2007
- Пересвет Л.Д., Подгорная Н.В. ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ // Научное сообщество студентов XXI столетия. ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ: сб. ст. по мат. XXXVI междунар. студ. науч.-практ. конф. № 10(35).